

4. Vorobiev A. K., Bogdanov A. V., Yankova T. S. et al. // Journal of Physical Chemistry B. 2019. Vol. 123, № 27. P. 5875–5891.

*\* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-33-50073 мол\_нр и 18-29-12129 мк.*

УДК 577.35

**А. Д. Докучаев<sup>1</sup>, С. Ю. Хамзин<sup>1,2</sup>, О. Э. Соловьева<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,  
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106,

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28

## **IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ СТАРЕНИИ\***

**Ключевые слова:** математическое моделирование функции сердечной клетки, популяция моделей клетки, кардиотоксичность.

Методы популяционного моделирования позволяют отразить естественную вариабельность поведения клеток в живой природе и демонстрируют высокий предсказательный потенциал при изучении механизмов аритмогенности и кардиотоксичности фармакологических веществ [1].

В качестве референтной модели электромеханической активности кардиомиоцитов использовалась оригинальная модель TP+M [2]. Для формирования физиологически допустимой популяции моделей клеток варьировался ряд параметров модели в широком диапазоне (по аналогии с [1]): 6 параметров, описывающих проводимость основных ионных каналов, 2 параметра максимальной скорости работы  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  (NKX) и  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  (NCX) обменников и 1 параметр скорости поглощения свободного кальция насосом SERCA ( $V_{\text{max\_ur}}$ ). Была сгенерирована начальная популяция в 20 000 моделей виртуальных кардиомиоцитов. Модели, в которых биомаркеры, характеризующие электрическую активность, динамику свободного внутриклеточного кальция и развиваемую силу в клетках, выходили за допустимые физиологические диапазоны, были затем отбракованы. Полученная контрольная популяция виртуальных клеток насчитывала 240 моделей.

Для генерации моделей кардиомиоцитов, имитирующих возрастные изменения функции клеток, мы, согласно литературным данным [3], уменьшали параметры  $V_{\max\_up}$  и максимальную амплитуду  $K^+$  тока ( $I_{to}$ ) и увеличивали максимальную амплитуду  $Ca^{2+}$  тока через L-каналы и скорость NCX обменника. С помощью метода Монте-Карло было сгенерировано 2 популяции «возрастных» клеток, где каждый из 4 параметров задавался согласно нормальному распределению с математическим ожиданием 125 %  $KNaCa$  и  $GCaL$  и 75 %  $V_{\max\_up}$  и  $G_{to}$  от соответствующих значений контрольной популяции и среднеквадратичным отклонением 10 %.

Исследовано влияние четырех лекарственных препаратов: соталол – антиаритмик класса III; цизаприд – ингибитор  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  каналов; верапамил – антиаритмик класса IV; бепридил – антиаритмик класса IV. Эффекты действия препаратов были смоделированы с использованием pore-block модели [4] на основании экспериментальных значений  $IC_{50}$  и коэффициента Хилла из [5]. Действие препаратов было протестировано на контрольной и на «возрастных» популяциях при концентрациях от 0,1 до  $100 \cdot EFTPC_{\max}$  (максимально эффективной терапевтической концентрации). Для каждой модели было рассчитано 200 циклов модели с частотой стимуляции 1 Гц для достижения стационарного режима.

Для всех популяций был рассчитан процент моделей, демонстрирующих ранние постдеполяризации, по моделям без аномалий реполяризации были оценены средние значения длительности потенциала действия (ДПД).

В соответствии с экспериментальными данными, в контрольной популяции все препараты с увеличением концентрации до уровня  $EFTPC_{\max}$  вызвали незначительное увеличение ДПД. При дальнейшем увеличении концентрации все препараты за исключением цизаприда вызывали уменьшение ДПД. При этом для концентраций, больших  $6 \cdot EFTPC_{\max}$ , наблюдался резкий рост количества моделей с постдеполяризациями.

Аналогичные эффекты изменения ДПД наблюдались и для «возрастных» популяций, однако антиаритмогенное действие препаратов проявлялось для них в большей степени. Без препаратов возрастное изменение параметров моделей приводило к появлению нарушений реполяризации в 50 % моделей рассмотренных популяций, с увеличением концентрации препаратов наблюдалось существенное уменьшение количества моделей с постдеполяризациями (вплоть до 0 при  $100 \cdot EFTPC_{\max}$ ) для всех препаратов кроме цизаприда.

В данном исследовании мы обнаружили, что в «возрастных» популяциях моделей чувствительность к антиаритмическим препаратам оказалась выше, что указывает на необходимость персонифицированного подбора эффективных концентраций фармакологических препаратов с учетом возрастных изменений миокарда.

#### Список литературы

1. *Passini E., Trovato C., Morissette P. et al.* // British Journal of Pharmacology. 2019. Vol. 176, № 19. P. 3819–3833.
2. *Balakina-Vikulova N. A. Panfilov A., Solovyova O. et al.* // The Journal of Physiological Sciences. 2020. Vol. 70, № 1. P. 12.
3. *Lakatta E. G., Sollott S. J.* // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. 2002. Vol. 132, № 4. P. 699–721.
4. *Brennan T., Fink M., Rodriguez B.* // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009. Vol. 36, № 1. P. 62–77.
5. *Kramer J., Obejero-Paz C. A., Myatt G. et al.* // Scientific Reports. 2013. Vol. 3. P. 2100.

\* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-015-00368 А.

УДК 615.32:632.4

**А. А. Ермошин<sup>1</sup>, Е. И. Григорьева<sup>1</sup>, И. В. Никконен<sup>1</sup>,  
Ч. Ма<sup>2</sup>, И. С. Киселева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,  
Alexander.Ermoshin@urfu.ru,

<sup>2</sup>Университет Внутренней Монголии,  
Китай, г. Хух-Хото,  
ctma@imu.edu.cn

### **ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭТАНОЛА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ, СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛОВ И ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЭКСТРАКТЕ ТРЕХ ВИДОВ КСИЛОТРОФНЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ\***

**Ключевые слова:** антиоксиданты, фенолы, чага, ксилотрофные грибы.

Ксилотрофные грибы обладают разнообразным вторичным метаболизмом, однако в отличие от растений ограничено применяются в официальной и народной медицине. Традиционно в качестве иммуномодулирующего и противоракового средства применяется только чага (*Inonotus obliquus*),